Prädestiniert das Vorhandensein einer Hyperthyreose bzw. Veg. Stigmatisation für das Auftreten einer Leberparenchymschädigung oder (und) prädestiniert andererseits eine Hepatitis epidemica und eine Serum-hepatitis für das Entstehen einer Hyperthyreose bzw. Veget. Stigmatisation?

Mircea Troceanu

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. Bodechtel

Prädestiniert das Vorhandensein einer Hyperthyreose bzw. Veg. Stigmatisation für das Auftreten einer Leberparenchymschädigung oder (und) prädestiniert andererseits eine Hepatitis epidemica und eine Serum-hepatitis für das Entstehen einer Hyperthyreose bzw. Veget. Stigmatisation?

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

R. UNIV
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

vorgelegt von
Mircea Troceanu
aus
Bad-Buzias/Banat/Rumänien

1957

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Doz. Dr. Ley

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Dekan: Prof. Dr. W. Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Jan. 1958

Uni-Druck, München 13, Amalienstraße 85

Der Entschluß zu den vorliegenden Untersuchungen entstand aus wiederholten Beobachtungen am Krankenbett: Es schien bei den täglichen Visiten aufzufallen, daß Menschen, die eben eine Hepatitis epidemica bzw. eine Serumhepatitis überstanden oder überstanden hatten, häufiger als andere Kranken in ihrer psychischen Erregbarkeit gesteigert waren, Glanzaugen hatten, zu Schweißausbrüchen neigten, eine Neigung zu Herzklopfen oder Herzjagen aufwiesen und von feinschlägigem Tremor heimgesucht waren, anders ausgedrückt, daß diese Menschen häufiger als andere Kranke die Zeichen der sog. vegetativen Stigmatisierung (Von BERGMANN) boten.
Die allgemeine Erfahrung der Naturwissenschaften lehrte, daß bloße Eindrücke und Intuitionen oftmals falsch sind. Es galt darum einen Weg zu finden, die Richtigkeit dieses Eindrucks zu beweisen oder zu widerlegen.
Bei der Suche nach einer geeigneten Methode erinnerten wir uns, daß schon KRAUS, RÖSSLE und Von BERGMANN in Berlin beobachtet hatten, daß Menschen, die an einer Hyperthyreose mittelschweren und schweren Grades litten, die also die klinischen Symptome der vegetativen Stigmatisation boten, häufiger und in schwererem Ausmaß von Leberparenchymschädigung betroffen wurden als andere.

Angesichts dieser durch exakte Untersuchungen gut gestützten Behauptungen, die allerdings nicht unwidersprochen blieben (BASEVI und DAGNINI, ROVIT, GERSTL und DAVIS), galt es zu überlegen, ob nicht einfach Menschen, die an einer Hyperthyreose litten und damit die Symptome der vegetativen Stigmatisation an sich hatten, häufiger und in schwerer Weise von Hepatitis epidemica bzw. der Serumhepatitis heimgesucht wurden als andere Menschen. Es ergab sich also eine dreifache Fragestellung:

1) Prädestiniert eine Hyperthyreose für eine Infektion durch den Virus der Hepatitis epidemica bzw. der Serumhepatitis, mit anderen Worten: Findet sich in der Vorgeschichte von Kranken mit einer Hepatitis epidemica sive Serum-hepatitis häufiger die Angabe einer Hyperthyreose-Erkrankung als bei anderen Erkrankungen?

2) Prädestiniert eine Hepatitis epidemica sive Serumhepatitis zu einer Hyperthyreose, anders ausgedrückt:
   a) Findet sich in der Vorgeschichte von Hyperthyreotikern häufiger die Angabe einer überstandenen Hepatitis epidemica oder Serumhepatitis als bei anderen Kranken?
   b) Tritt während oder im unmittelbaren Anschluß an eine Hepatitis epidemica sive Serumhepatitis bzw. einer mittelschweren und schweren Leberparenchymschädigung eine Hyperthyreose häufiger auf als bei anderen Erkrankungen?

Methodisch glaubten wir auf folgende Weise zu einer Beantwortung der eben genannten Fragen zu kommen:
Wir nahmen uns vor, sehr viele Krankengeschichten hinsichtlich ihrer Anamnese durchzusehen. Es sollte sich dabei um Krankengeschichten handeln, die von Ärzten niedergeschrieben wurden, die von der eben genannten Fragestellung nichts wußten. Wir wählten darum die Krankengeschichten unserer Klinik von 1949 bis 1952, das sind 7005 Krankengeschichten und hatten damit die Garantie, daß diese Krankengeschichten ohne Beziehung zum vorliegenden Thema verfaßt worden waren. Sofort aber ergab sich eine Schwierigkeit. Der Begriff Hyperthyreose ist bei anamnestischen Angaben nicht klar definiert. Es konnte also sein, daß ein Patient erzählte, daß er von dem oder jenem Zeitpunkt an leicht erregbar gewesen sei und andere Symptome der Hyperthyreose geboten habe und daß diese Erzählung des Patienten in der Vorgeschichte aufgeführt war. Damit aber war keineswegs erwiesen, daß es sich wirklich um eine Hyperthyreose, d.h. um eine Überfunktion der Schilddrüse gehandelt hatte. Es ist allgemein bekannt und anerkannt, daß nicht wenige Menschen viele Symptome bieten, die für Hyperthyreose zutreffen, ohne aber an einer Überfunktion dieses Organs zu leiden. Eine psychische Übererregbarkeit mit vegetativer Stigmatisierung vermag zweifellos das Krankheitsbild der Hyperthyreose in vielen Symptomen nachzuahmen. Wir konnten aber nicht erwarten, daß aus den Anamnesen Angaben über die Größe der Schilddrüse, über den Ausfall des Grundumsatzes oder um den Ausfall des Radio-Jodtests regelhaft hervorgingen. Darum gingen wir folgendermaßen vor: Wir nahmen für die Vorgeschichte den Begriff der Hyperthyreose nur als gegeben an, wenn in der Anamnese der Ausdruck Hyperthyreose (vom jeweils befragenden Arzt) gewählt worden war. Wir hatten damit wenigstens die Wahrscheinlichkeit, daß der betreffende Kollege den starken Eindruck aus den Angaben des Patienten erhalten hatte, daß er es bei den geschilderten Symptomen wirklich mit einer Überfunktion der

Schilddrüse zu tun hat. Natürlich mußten wir dabei Fehler in Kauf nehmen, konnten aber doch wenigstens eine Annäherung an die Wirklichkeit erhoffen. Nach diesen anamnestischen Untersuchungen waren wir in der Lage, einander gegenüber zu stellen:

Die Prozentzahl der Hyperthyreosen in der Vorgeschichte von Kranken mit einer Leberparenchymschädigung jeglichen Ausmaßes und jeglicher Genese -
der Prozentzahl der Hyperthyreosen bei allen anderen Kranken.

Der Ausdruck "Leberparenchymschädigung - jeglichen Ausmaßes und jeglicher Genese" bedarf einer weiteren Erläuterung. Wir wollen damit sagen, daß wir leichte Leberparenchymschädigung bis zum Leber-coma hin unter Einschluß der Hepatitiden in unsere Statistik aufnahmen. Die Genese war für diese Statistik dabei gleichgültig; sie konnte also infektiöser, degenerativer, reintoxischer, kombinierter, deszendierender und aszendierender Art sein.

Das Ergebnis dieser Untersuchung legen wir in der folgenden Zahlenangabe und Tabelle 1 vor.

Tabelle 1

Beziehungen Hyperthyreose bzw. vegetative Dystonie: Mittelschwere und schwere Leberparenchymschädigung. [1]

		1 a	1 b	1 a %		1 b %	
1949	M	5	8	15,6	15,4	1,3	1,9
	Fr.	4	22	15,2		2,3	
1950	M	2	11	8,3	11,9	1,7	1,6
	Fr.	5	17	14,3		1,6	
1951	M	3	5	10,7	14,0	0,7	1,3
	Fr.	5	17	17,2		1,5	
	M						
	Fr.						
Ges. Zahl		24	80	13,3		1,59	
	M			11,9		1,25	
	Fr.			14,5		1,80	

1a) Wegen mittelschwerer und schwerer Leberparenchymschädigung im Krankenhaus; davon Hyperthyreose in der Vorgeschichte: Zahl.

1b) Wegen irgendwelcher anderer Erkrankungen im Krankenhaus (also nicht wegen m. u. s. L. p. Sch.); Hyperthyreose in der Vorgeschichte: Zahl.

1a%) Zahl der Hyperthyreose in der Vorgeschichte für alle mittelschwere und schwere Leberparenchymschädigung, in Prozenten ausgedrückt.

1b%) Zahl der Hyperthyreose in der Vorgeschichte für alle übrigen Krankheiten in Prozenten ausgedrückt.

1) Zur Streubreite (vgl. Diagramm 2).

Es zeigte sich also, daß in allen Jahrgängen, bei Frauen häufiger als bei Männern, Hyperthyreosen in der Anamnese von leberparenchymkranken Menschen weitaus öfter vorhanden waren als bei allen anderen Kranken.

Es war noch die Frage aufzuwerfen, ob dieser Unterschied in den relativen Häufigkeiten wesentlich ist oder allein dem Zufall zugeschrieben werden kann. Die Frage lautet daher exakt formuliert: Kann mit genügend großer Sicherheit angenommen werden, daß die ermittelten relativen Häufigkeiten ihrer wahren (uns unbekannten) Grundwahrscheinlichkeit entsprechen?

Die Beantwortung dieser Frage ist durch die Anwendung der entsprechenden Theoreme der Wahrscheinlichkeitstheorie möglich. Diese sind allerdings nur dann anwendbar, wenn die zu vergleichenden Häufigkeiten stochastischer Natur, d.h. frei von systematischen Fehlern sind. Solche einseitigen Abweichungen könnten in unserem Fall außer durch einseitige Auswahl des Krankenmaterials z.B. durch tendenziöse Diagnosestellung des untersuchenden Arztes verursacht sein. Träfe das zu, bliebe nur der Rückgriff auf die relativ groben Abschätzungsformeln der Fehlerfortpflanzung. Indes darf angenommen werden, daß das dieser Arbeit zugrundegelegte Material von solchen systematischen Fehlern frei ist. Dies begründen wir wie folgt:

1. durch das genügend große Krankenmaterial;
2. durch die Diagnose in den Krankenblättern, die von verschiedenen Ärzten gestellt wurde, die von unserem Vorhaben nichts wußten;
3. durch die Annahme der Richtigkeit der Diagnosenstellung.

Die Berechnung wurde nach verschiedenen Methoden durchgeführt: Nach der Formel des mittleren relativen statistischen Fehlers

$$s = \pm \frac{M - \sqrt{M}}{N + \sqrt{N}} \cdot 100 \text{ - \% Mittelwert}$$ (vgl. Standardform der Norm. Verteilung). Unter Heranziehung der relativen Häufigkeiten der einzelnen Jahrgänge (getrennt nach Männern und Frauen) ergaben sich die in der graphischen Darstellung (Diagramm 2) angegebenen Schwankungsbreiten. Dabei war s der mittlere relative statistische Fehler, der bei uns die quadratische Abweichung darstellt, M die Zahl der Patienten, bei denen das Merkmal vorhanden ist, N die Zahl der Patienten, auf die sich jeweils M bezieht.
Es darf demnach angenommen werden, daß der Unterschied der relativen Häufigkeiten wesentlich ist. In dem Balkenschema der graphischen Darstellung (Diagramm 2) ist das durch die Zwischenräume innerhalb der einzelnen Balken veranschaulicht.

Dabei zeigte es sich, daß tatsächlich die Häufigkeit der Hyperthyreose in der Vorgeschichte von Leberparenchymkranken jene der anderen Erkrankungen weit übertrifft und zwar in einem Ausmaß, das über die Zufallsstreuung weit hinausgeht. Damit war unsere erste Frage beantwortet.

Zu unserer zweiten Frage und zwar zu ihrem ersten Teil:

a) Findet sich in der Vorgeschichte von Hyperthyreotikern häufiger die Angabe einer überstandenen Hepatitis epidemica oder Serumhepatitis als bei anderen Kranken?

Zur Klärung dieser Frage untersuchten wir wiederum die vier Jahrgänge hinsichtlich entsprechender Angaben in der Vorgeschichte. Es wurden dabei nur Erkrankungen an Hepatitis epidemica bzw. Serumhepatitis in der Anamnese berücksichtigt. Alle anderen Lebererkrankungen wurden nicht miterfaßt.

Wir kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 2

Beziehungen Hyperthyreose bzw. vegetative Dystonie:
Mittelschwere und schwere Leberparenchymschädigung.

		2 a	2 b	2 a %		2 b %	
1949	M	8	20	11,8	8,0	3,5	3,4
	Fr.	4	30	4,8		3,5	
1950	M	8	16	9,0	7,8	2,9	4,4
	Fr.	8	50	7,0		5,2	
1951	M	10	18	9,5	12,2	2,9	4,4
	Fr.	21	52	14,1		5,3	
1952	M	16	27	19,5	13,5	4,2	4,6
	Fr.	12	46	11,7		4,9	
Ges. Zahl		87	259	10,6		4,2	
	M	42	81	12,2		3,4	
	Fr.	45	178	9,5		4,7	

Ad

2a) Wegen Hyperthyreose im Krankenhaus, davon Hepatitis Epid. au: Ser.-Hep. (Homol. S. Ikt.) Hep. bei gleichz. Salv. vorbeh. u. Lues, in der Vorgeschichte: Zahl.

2b) Wegen irgendwelcher anderer Erkrankungen im Krankenhaus also nicht wegen Hyperthyreose; Hepatitis in der Vorgeschichte: Zahl.

2a%) Zahl der Hepatitis Epid. oder Serumhepatitis in der Vorgeschichte bei allen Hyperthyreosen, in Prozenten ausgedrückt.

2b%) Zahl der Hepatitis Epid. oder Serumhepatitis in der Vorgeschichte bei allen übrigen Krankheiten, in Prozenten ausgedrückt.

Auch hierbei wählten wir die gleiche statistische Auswertung, die das folgende Bild ergab (siehe Diagramm 2, 2a-2b). Es zeigte sich also, daß Menschen, die unter der Diagnose einer Hyperthyreose im Krankenhaus behandelt wurden, in der Vorgeschichte bedeutend häufiger die Angabe einer Hepatitis epidemica oder Serumhepatitis aufwiesen als die anderen Kranken.

Endlich zu Frage 2b:

Tritt während oder im unmittelbaren Anschluß an eine Hepatitis epidemica sive Serumhepatitis bzw. einer mittelschweren und schweren Leberparenchymschädigung eine Hyperthyreose häufiger auf als bei anderen Erkrankungen?

Um diese Möglichkeit zu erhärten oder auszuschließen, untersuchten wir die Krankengeschichten daraufhin, bei wieviel Menschen mit einer Hepatitis epidemica oder einer Serumhepatitis diese Hyperthyreose während oder im unmittelbaren Anschluß an die Hepatitis aufgetreten war, ohne daß in der Vorgeschichte die Hyperthyreose bereits genannt gewesen wäre. Diese Zahl drückten wir wieder in Prozenten aus und stellten sie der Prozentzahl von Hyperthyreosen gegenüber, die bei anderen Kranken während dieser oder im unmittelbaren Anschluß an diese Erkrankungen noch zur Zeit der stationären Behandlung der Kranken auftraten und im Krankenblatt vermerkt wurden, ohne daß diese Patienten in der Anamnese die Angabe der Hyperthyreose zeigten oder mit der Hauptdiagnose Hyperthyreose zu uns gekommen waren.

Wiederum war der Unterschied der Prozentzahlen erstaunlich hoch und wiederum lag er weit über der Zahl der zufälligen Schwankungsbreite (siehe Diagramm 2, 3 abc-3d).
Bevor wir zu diesen Ergebnissen Stellung nehmen, haben wir noch zu begründen, warum wir bei unserer zweiten Untersuchung nicht wieder alle Leberparenchymkranken in unsere Betrachtung einbezogen, sondern nur die Kranken mit einer Hepatitis epidemica bzw. mit einer Serumhepatitis auswählten. Der Grund dafür war der, daß uns am Krankenbett bereits aufgefallen war, daß diese hyperthyreotischen Zeichen nur während oder nach einer Hepatitis epidemica bzw. einer Serumhepatitis vermehrt zu beobachten waren, daß dagegen die anderen Leberparenchymschädigungen, so die große Zahl der Cirrhosen und die kleine der Lebercomata, eine solche Neigung zu hyperthyreotischen Krankheitserscheinungen nicht aufzuweisen schien.

Tabelle 3

Beziehungen Hyperthyreose bzw. vegetative Dystonie:
Mittelschwere und schwere Leberparenchymschädigung.

		3a	3b	3c	3 d	3abc	%	3 d	%
1949	M	4	2	26	51	18,8	10,8	9,1	7,7
	Fr.	1	-	32	63	3,0		6,7	
1950	M	3	5	16	64	33,3	25,4	10,7	8,9
	Fr.	3	4	28	76	20,0		7,8	
1951	M	4	12	12	63	57,2	36,9	10,2	9,3
	Fr.	4	1	24	80	17,2		8,9	
1952	M	2	5	13	31	35,0	19,9	6,4	6,5
	Fr.	2	4	42	58	12,5		6,6	
Ges. Zahl		23	33	193	486	22,2		8,2	
	M	13	24	67	209	35,6		9,2	
	Fr.	10	9	126	277	13,1		7,5	

Ad

3a) Wegen m.u.s.L.p.Sch. im Krankenhaus mit gleichzeitiger Hyperthyreose: Zahl.

3b) Wegen Hepatitis im Krankenhaus mit Hyperthyreose im unmittelbaren Anschluß an die Hep.Epid.: Zahl.

3c) Wegen m.u.s.L.p.Sch. im Krankenhaus ohne gleichzeitiger Hyperthyreose: Zahl.

3d) Wegen anderer Erkrankungen im Krankenhaus (also ohne m.u.s.L.p.Sch.) mit gleichzeitiger Hyperthyreose: Zahl.

3abc%) Zahl der gleichzeitig mit oder im unmittelbaren Anschluß an eine m. oder sch.L.p.Sch., in Prozenten ausgedrückt.

3d%) Zahl der gleichzeitig mit oder im unmittelbaren Anschluß an alle übrigen Erkrankungen aufgetretenen Hyperthyreose, bezogen auf die Gesamtzahl der übrigen Patienten in Prozenten ausgedrückt.

Besprechung der Ergebnisse:

Es ergab sich also tatsächlich, daß Menschen mit einer Hyperthyreose für die Entstehung einer Leberparenchymschädigung irgendeiner Genese mehr empfänglich sind - wir bezeichnen es als eine Prädestination - als andere Menschen.

Einer ganzen Reihe von Autoren (Von BERGMANN, LAMBERG, GRÄSBEK, ALZUGARAY, RÖSSLE, BICKEL, RUTISHAUSER) war bereits auf Grund von klinischen Beobachtungen wie auch auf Grund autoptischer Untersuchungen von Patienten, die an einer schweren Hyperthyreose etwa einem Basedow-Coma gestorben waren, bekannt, daß dabei schwere Leberparenchymschädigungen häufiger als bei anderen Kranken vorhanden sind.
So wurde von RÖSSLE erstmals eine Leberschädigung bei einem und als Folge eines Basedow beschrieben und pathologisch-anatomisch gesichert.
In der Zwischenzeit wurde diesen Anschauungen auch in klinischen Untersuchungen verschiedener Autoren nachgegangen; das Ergebnis deckte sich mit jenem von RÖSSLE. So beobachteten FARINA und FERARI eine leichte Lebervergrößerung bei Hyperthyreotikern, die gelegentlich von Ikterus begleitet sein soll (WALLERSTEIN und WALKER, BASTENIE und CHUISE, ALZUGARAY und Mitarbeiter). BICKEL und RUTISHAUSER stellt diese Komplikation in 15 % der Fälle fest. BICKEL und DICKER berichten von hämorrhagischer Diathese bei Hyperthyreose und führen sie auf eine sekundäre Leberinsuffizienz zurück, die die normale Verwendung von Vitamin K und die Herstellung von Prothrombin verhindern sollte. FORNET sieht oft eine starke Neigung zu tonsillären Erkrankungen bei Hyperthyreose und glaubt hier eine herabgesetzte Immunitätslage durch die Sympathikotonie und die Leberschädigung zu erkennen. Einen Rückgang der Lebersymptome nach Thiouracilbehandlung von Hyperthyreotikern beobachtete ALZUGARAY.
Von V. BERGMANN wird eine Fettsucht auf dem Boden einer hyperthyreotisch geschädigten Leber beschrieben, bei der die Schilddrüse eine vermehrte Sekretion von Thyreoglobulin, einen erhöhten Umsatz erstreben sollte, der der Leber aber eine weitere Belastung setzte.
Was die klinischen Leberfunktionsproben bei Hyperthyreotikern anbelangt, so stellen LAMBERG, GORDIN und GRÄSBEK in 50 % der Fälle eine Erniedrigung des Serumproteingehaltes fest, weiterhin ähnlich wie bei Hepatitis unter Behandlung mit Vitamin K einen Anstieg des Prothrombinspiegels, also eine Rückkehr zur Norm, was für eine ursprüngliche Schädigung der thyreotoxischen Leber spricht.

MANDL kommt auf Grund eines Vergleichs von Leberfunktionsproben bei Hyperthyreotikern mit der Schwere dieser ihrer Hyperthyreose zu dem Ergebnis, daß zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Ausmaß der Leberschädigung ein gesetzmäßiger Zusammenhang besteht, GOODWIN allerdings sah bei Kontrolle der Leberfunktion von 81 Hyperthyreosen, nur in 10 % path. Ausfall der Leberfunktionsproben. Er zog daraus die Folgerung, daß bei Hyperthyreose eine Leberschädigung im Bereich der Möglichkeit liege, jedoch im allgemeinen nicht ernstlicher Natur sei.
LAMBERG und GRÄSBECK beobachten bei Hyperthyreosen eine Vermehrung der Globuline und führen diese ursächlich auf eine Leberparenchymschädigung zurück. Positive Takata-Reaktion, verlängertes Weltmann-Band und positive Thymolproben beschrieben BICKEL und RUTISHAUSER wie auch PIEPER und POULSON und RAGINS bei Hyperthyreotikern, verminderte Galaktosetoleranz und Zuckerverwertung bei der gleichen Erkrankung FERARI und FARINA, erhöhte Bilirubin MADDOK, PEDERSEN und COLLER, zitiert nach SCAZZIGA und Mitarbeitern.
Von pathologisch-anatomischer Seite wurde eine mögliche Schädigung des Leberparenchyms bei und durch Basedow vor allem durch RÖSSLE beschrieben. RÖSSLE unterscheidet zweierlei Leberveränderungen, die akuten, vorwiegend in entzündlichen Veränderungen, also die seröse Hepatitis, die sich in zentroacinösen und perivenösen Nekrosen sowie eine toxische Kapillaritis manifestiert und die chronischen, die durch kapselnahe, selten auch ins Innere der Leber reichende sklerotische Verödungen des Gewebes charakterisiert sein sollen. Entzündliche, nekrotische und sklerotische Vorgänge in der Leber waren bei der Sektion von Basedow-Kranken meist gleichzeitig vorhanden.
GUYE und RUTISHAUSER, die bei voller Ausprägung einer Hyperthyreose fast konstant Leberveränderungen feststellen, unterscheiden ebenfalls zwei Vorgänge: Einen akuten, der unter dem Bild einer serösen Hepatose (epitheliale Nekrose) verlaufen kann und bei geringer Ausprägung und kurzer Dauer der Erkrankung defektlos ausheilt oder eine Fibrose hinterläßt, und einen chronischen, der - etwa bei Voll-Basedow - in einer Sklerose der Leber endet. Die Sklerose als Ergebnis eines faserbildenden Prozesses, der von der Tätigkeit der Zellen (Fibroblasten, Endothelien) weitgehend unabhängig sein soll (RÖSSLE), führt zum Umbau der Leberstruktur, wobei Gallengangscysten und pseudoangiomatöse Bildungen entstehen können. Eine kardiale Stauung im großen Kreislauf, letztlich wiederum durch die Thyreotoxikose bedingt, soll ätiologisch mitwirken.
Auch BASTENIE und CHUISE finden bei der Obduktion von Hyperthyreotikern und an Basedow-Coma verstorbenen zentroancinöse Glykogenverarmung, Atro-

phie der Leberzellen, Leberzellverfettung bis zur Nekrose mit Reparationsversuchen des Epithels und Bindegewebsvermehrung und führen die Entstehungsweise dieser Veränderungen auf eine Kreislaufinsuffizienz zurück. Die narbigen Prozesse der Basedowleber unterscheiden sich jedoch grundsätzlich von denen der Stauungsleber durch ihre Lokalisation an den lobulären Venen, während die letzteren sich an den Ästen der Pfortader ausbilden. Auch sind die fibrösen Veränderungen einer Basedowleber unregelmäßiger als einer einfachen Lebercirrhose.

Tierexperimentell konnte man mit hohen Dosen von Thyroxin eine Hyperthyreose und zugleich ähnliche Leberveränderungen wie bei der Thyreotoxikose des Menschen hervorrufen. So haben STEINHEIMER, KASTERT, KEESER Glykogenverarmung, KASTERT, HABAN ausgedehnte Nekrosen, GUYE und RUTISHAUSER Bindegewebshyperplasie nachweisen können.

Eine Erklärung für die Schädigung der Leber durch Glykogenverarmung nach vermehrter Thyroxinausschüttung erbringt KEESER, da er zeigen konnte, daß unter der Einwirkung von Schilddrüsenstoffen der intermediären Glucoseabbau insofern gehemmt wird, als in vermehrtem Umfange Stoffe (u.a. Dioxyaceton) entstehen, welche eine Diastase aktivierende Wirkung besitzen und so den Glykogenabbau fördern. Im Elektrolyt- und Fermenthaushalt der hyperthyreotisch geschädigten Leber konnten AEBI und ABELIN eine Steigerung des O2-Verbrauchs, Zunahme der Fermentaktivität und eine Erhöhung der Mitochondrienfraktion nachweisen, die von diesen Autoren als Anpassungsversuch zur Kompensation des verminderten Wirkungsgrades des oxydativen Stoffwechsels auffaßt. WILLIAMS, WEINGLAS, BISSEL und PETERS 1944, LETHEAM 1945 sowie JANDORF und WILLIAMS 1944 beobachteten ebenfalls eine Zunahme des O2-Verbrauches der Leber nach Zufuhr von thyreotropem Hormon, was durch Thiouracil wieder aufgehoben werden konnte (zitiert nach BECKMANN, Handb. Inn. Med.). KASTERT versucht die Schädigung des Leberparenchyms auf Grund von Überproduktion von Schilddrüseninkrets folgendermaßen zu erklären: Es könnte eine dauernd vermehrte Arbeitsleistung eintreten, dieses würde zu einer Schwächung des Widerstandes gegenüber Toxinen führen und bei Anwesenheit von solchem schließlich zum Zelltod. Die auf bioptische Untersuchungen gestützten Ergebnisse von BASEVI und DAGNINI, DALA VOLTA, ROVIT, GERSTL, DAVIS hatten ein durchaus andersartiges Ergebnis. Sie lehnten eine histologisch nachweisbare Veränderung der Leber bei Hyperthyreose ab und führten die bisher hier gesehenen Schäden auf die Methodik und Auswahl des Materials sowie Begleiterscheinungen und postmortale Veränderungen zurück. Die erwähnten Autoren vermuten hier eine "Leberneurose" mit herdförmiger Gefäßerweiterung, Glykogenschwund und umschriebene sklerotische Verän-

derungen mit sekundären Herdchen im Gefolge von Hämorrhagien, die reversibler Natur sind.
Die Resultate der experimentellen Forschung mit Blockierung der Thyreoidea durch Thioharnstoffe und der Ausschaltung der Schilddrüse durch operative Entfernung waren vieldeutig und widersprechend. Während GYÖRGY und GOLDBLATT, GYÖRGY und ROSE durch Vorbehandlung mit Thioharnstoffen die experimentelle Cirrhose der Kaninchen verhüten konnten, MAY, MOSLEY und FORBES eine Vermehrung des Leberglykogens, ASHBURN, BAKER, FAULKNER eine Verminderung der Lebernekrosen bei Tieren bewirken konnten, stellte SPIESS-BERTSCHINGER nach mit Allylformiat erzeugter seröser Hepatitis der Raten eine Zunahme der Lebernekrosen nach Thyreoidektomie und nach Vorbehandlung der Tiere mit Methyl-thiouracil (ARAGONA, BARONE) endlich sogar eine Förderung der Regenerationsfähigkeit der Leber und der Glykogenzunahme nach Thyroxinzufuhr fest. Ebenso gelang es CHAIKOFF und Mitarbeitern eine Lebercirrhose nach Thyreoidektomie-Hypophysektomie zu erzeugen. Aus allen diesen Untersuchungen geht jedoch letztlich überzeugend hervor, daß ein Hyperthyreoidismus das Auftreten und die Entwicklung der durch chemische Agentien gesetzten Leberschädigung erleichtert.
Diese Neigung von Hyperthyreose-Kranken zur Leberparenchymschädigung wurde damit zu erklären versucht, daß bei Hyperthyreosen durch die chronische Stoffwechselbeschleunigung in den Zellen der Leber diese als Hauptorgan des intermediären Stoffwechsels überbeansprucht und damit mehr verbraucht sei als bei anderen Menschen. Man dachte auch daran, daß die chronische Erregung des sympathischen Nervensystems bei der Hyperthyreose zu einer Glykogenverarmung der Leber und damit zu einer Anfälligkeit dieses Organs allen möglichen Noxen gegenüber führen müssen. Wir zitieren diese Erklärungsversuche, ohne uns einem davon anzuschließen und wollen uns damit begnügen, festzustellen, daß Menschen mit einer Hyperthyreose nach unseren Ergebnissen mehr Aussicht auf eine Leberparenchymschädigung haben als andere Menschen. Allein daraus könnten sich eine Reihe therapeutischer und prophylaktischer Konsequenzen ergeben.

Darüberhinaus aber zeigte sich, daß Patienten, die unter der Diagnose Hyperthyreose im Krankenhaus lagen, in der Vorgeschichte bedeutend häufiger eine Hepatitis epidemica bzw. Serumhepatitis aufwiesen als die anderen Kranken und daß Menschen, die wegen einer Hepatitis epidemica oder Serumhepatitis bei uns lagen, bedeutend öfter während ihrer Erkrankung oder in unmittelbarem Anschluß daran eine Hyperthyreose bekamen als andere Kranke. Daraus muß geschlossen werden, daß nicht nur eine Thyreotoxikose für eine Hepatitis epidemica bzw. Leberparenchymschädigung verschiedenster Genese

prädestiniert, sondern daß auch die Hepatitis epidemica oder Serumhepatitis (nicht schlechthin jede Leberparenchymschädigung) der Entstehung einer Hyperthyreose Vorschub leistet.
Dabei sei (interkurrent) eines Einwandes gedacht, der besagt, daß diese Häufigkeit nur bei einer Gegenüberstellung der Hepatitis epidemica bzw. der Serumhepatitis mit allen anderen Erkrankungen registriert wurde; es blieb dabei offen, ob nicht auch andere bestimmte Einzelerkrankungen vermehrt zur Ausbildung einer Hyperthyreose führen. Dies ist durchaus möglich und soll im Rahmen dieser Untersuchungen nicht weiter geklärt werden.
Während die Forschungen, die den Einfluß der Schilddrüse auf die Leber zum Gegenstand hatten, sehr zahlreich in der Literatur zu finden sind, gibt es über einen möglichen Einfluß einer Leberparenchymerkrankung auf die Schilddrüse nur wenige Arbeiten, die meist aus der letzten Zeit stammen. Früher ist von LAIGNEL, TROISIER, BOUQUIEN eine Atrophie, von FITTIPALDI, CONSTANTINO, RÖSSLE eine Fibrose des Schilddrüsenparenchyms bei Lebercirrhose gelegentlich beobachtet worden. Aus der Klinik der Leberkrankheiten wurde von CARAOLI, VOIGT 1952, BENJAMIN-HOYT, SHERLOCK-WALSHE 1946, FLOOD und JAMES 1947, STREHLER 1948, de LANGE 1953 eine enge Verflechtung von nervösen vegetativen Erscheinungen mit krankhaften Veränderungen der Leber behauptet; in diesen Arbeiten wurde zwischen vegetativer Labilität und Hyperthyreose, also echter Steigerung der Schilddrüsenfunktion, nicht unterschieden. KELEWAY und Mitarbeitern gelang es zuerst, die Rolle der Leber im Inaktivationsprozeß des Schilddrüsenhormons zu demonstrieren. Sie prüften die Wirkung des injizierten Thyroxins auf Grund von Grundumsatzbestimmungen und Herzfrequenz bei thyreoidektomierten Tieren vor und nach Hepatektomie und stellten eine Erhöhung des Grundumsatzes und eine stärkere Beschleunigung der Herzfrequenz bei Abwesenheit der Leber fest. ROCAVILLA beschreibt degenerative Veränderungen der Schilddrüse bei experimentell erzeugter Leberinsuffizienz, KUUSISTO, ANNTI TÄLKÄ und KUUSISTO stellten eine Inaktivierung der Schilddrüse bei experimentellem Verschlußikterus der Ratten, gemessen am Verhältnis des Kolloids zum Parenchym, fest. Sie führen diese Inaktivierung auf den Einfluß der Gallensäuren zurück, die anfangs stark ansteigen und bei länger dauerndem Verschluß wieder abnehmen. Einen ähnlich dämpfenden Effekt auf die Schilddrüse sahen ROMANI, PASCHIS und Mitarbeiter bei künstlich gesetztem "Stress" der Ratten. Auf der Grundlage von morphologischen Veränderungen, nämlich der Epithelhöhe innerhalb des Schilddrüsenfollikel, nach Stress mit Adrenalinhydrochlorit bei Ratten, ist der Verfasser in der Lage, auf eine Hyperfunktion des Organs während des Stress zu schließen. Diese histo-physiologische Arbeit erlaubt ergänzend die Behauptung, daß diese Hyperfunktion der Schilddrüse

während des Stress am Anfang einen exkretorischen Charakter (Thyroxinproduktion) hat und erst sekundär einen sekretorischen (Kolloidproduktion). Das Vorhandensein einer Alternierung von sekretorischer und exkretorischer Welle nach Stress scheint den Hyperfunktionszustand als Folge einer "Dekompensation" des Organs während des Stress zu deuten, wobei das Thyroxin hier vorwiegend zur Schaffung des Kolloidbestandes innerhalb der Drüse benötigt wird. Bei Dauerstress tritt eine Hemmung der Hormonproduktion ein, wobei die Schilddrüse einen hyperplastischen Charakter annimmt. Das gleiche beobachteten ARAGONA und BARONE bei experimenteller Hepatitis der Ratten und sie glauben an eine Schutzwirkung des Thyroxins auf die geschädigte Leber. Im Gegensatz zu diesen findet PROSPERI keine Schilddrüsenveränderungen nach künstlicher Leberinsuffizienz mit Tetrachlorkohlenstoff oder ROSSELI del TURCO nach partiellem und totalem Choledochusverschluß.
In einer ganzen Reihe von tierexperimentellen Radiojodversuchen wurde auch das Schicksal des injizierten Thyroxins im Körper studiert und die Rolle der Leber dabei geprüft. Nach der formulierten Hypothese des entero-hepatischen Kreislaufes von ALBERT und KEATING findet nach einer initialen Verteilung des Thyroxins im Blut (38 %), in der Leber (30 %) und im übrigen Gewebe (32 %) eine rasche Diffusion und direkte Sekretion des Thyroxins von der Leber aus durch die Galle in den Verdauungstrakt statt, um anschließend durch das Portalblut und Lymphbahnen erneut in die Leber zu gelangen. Als Beweis für die Aufnahme und Sekretion des Thyroxins durch die Leber sowie dessen Ausscheidung durch die Galle diente die Choledochusligatur, die bei Versuchen mit radioaktivem markiertem Cystin zu einer Verminderung des Ausscheidens dieser Substanzen in die Faeces führt.

Die Geschwindigkeit des entero-hepatischen Kreislaufes wurde aus der Differenz der Radioaktivität im Verdauungsakt und dem Auftreten dieser Substanzen im Urin und in den Faeces berechnet. Mit dem Stoffwechsel und dem Abbau des Thyroxins im Bereich der Leber befaßten sich BLUM und GRÜTZNER, ELMER, LUCZINSKI und HARTMANN; sie stellten die Dejodierung und ihren Abbau in Joduren fest. TAUROGG, BRIGGS, CHAIKOFF prüften die Ausscheidung und den Abbau des Trijodthyronins als eines Bestandteils des Schilddrüsenhormons in der Leber und die Paarung ihrer Produkte an Glucuronsäure. Bei Menschen wurde zuerst von COURCEY 1937 eine Hyperjodämie bei Verschlußikterus und bei Hepatitis epidemica beobachtet, die von COHN und FELDMANN 1942 nicht bestätigt werden konnten. KYD und MANN stellten jedoch erhöhte PBJ (Plasma gebundenes Jod)-Fraktionen im Blut bei Hepatitis, wechselnde bei Cirrhosen und normale Werte beim Verschlußikterus fest und glaubten, diese Erhöhung als Ausscheidungsstörung der geschädigten Leber deuten zu müssen. MÜLLER und Mitarbeiter finden bei Cirrhosen erhöhte Radiojodspeicherung in

der Schilddrüse mit normalen PBJ-Fraktionen im Serum und normalem Grundumsatz und machen alimentäre Faktoren, etwa unvollständige Jodbedarfsdekkung dafür verantwortlich. Die Schilddrüsenfunktionsprüfungen bei Leberparenchymerkrankungen in den Arbeiten neueren Datums von SCAZZIGA und Mitarbeitern ergaben während der Hepatitis eine Erhöhung der PBJ-Fraktionen, Herabsetzung der Jodspeicherung und der Umwandlungsrate des Radiojodits in organisch gebundenes Jod in der Schilddrüse, bei Cirrhotikern und Lebercarcinomträgern dagegen keine signifikanten Abweichungen des Schilddrüsentestes. Die Tatsache, daß einerseits keine Relation zwischen der Höhe der Bilirubinämie und der PBJ-Fraktionen im Blut besteht und andererseits keine Aktivierung des Thyroxins nach Choledochusligatur zu beobachten ist (KELWAY), veranlaßte die Autoren zu glauben, daß die Hyperthyroxinämie eine entscheidende Rolle in der Hypofunktionierung der Schilddrüse spielt. Die Hyperthyroxinämie bewirkt als Folge des gestörten Abbaus innerhalb des geschädigten Leberparenchyms (Paarung an Glucuronsäure) und Ausscheidung (Gallenstauung) indirekt eine Ruhigstellung der Schilddrüse, indem sie einen hemmenden Einfluß auf die Hypophyse ausübt.

Die Radiojodversuche sind in ihren Ergebnissen nicht klar. Die Tatsache, daß die Dejodierung in der Leber stattfindet, ebenso die Bindung an Glucuronsäure (SCAZZIGA und Mitarbeiter) und damit die Entgiftung, würde eine vermehrte Thyroxinbildung bei Leberparenchymschädigung erklären, nicht aber eben die beschriebene Dämpfung der Schilddrüse nach Choledochusligatur.

Klinische Beobachtungen über die erstmalige Manifestierung einer Hyperthyreose nach Hepatitis sind bisher fast nicht beschrieben worden. In dieser Hinsicht berichtet uns nur WALNIEK über ein Krankheitsbild von Leberparenchymschädigung und Hyperthyreose bei Schweißern nach Inhalation von Metalldämpfen. Erst die Beobachtungen bei Massenepidemien von Hepatitis epidemica während des Krieges bei Soldaten, Kriegsgefangenen und KZlern belehrte uns dahingehend, daß nach überstandenem Dauerstress ein hoher Prozentsatz dieser Patienten an Beschwerden psycho-neuro-vegetativer Art leiden. In der Nachkriegsliteratur wird dieses Syndrom vereinheitlicht und als "posthepatitisch" bezeichnet.

Es ist charakterisiert, durch ein Nachlassen der körperlichen und geistigen Frische, wechselnde Allgemeinbeschwerden mit Unverträglichkeit von Fett und Alkohol, zeitweise Topalgien im rechten und linken Unterbauch, niedriger Grundumsatz, Hypothonie, niedrige Cholesterinwerte im Blut und manchmal Achylie, wobei die Patienten einen nervös-erregten, vasolabilen Eindruck machten (de LANGE) und öfters als vegetativ-stigmatisiert diagnostiziert wurden. In den angelsächsischen Ländern ist dieses Syndrom unter dem Begriff der "chronic subclinical impairement of the liver", "minor hepatic disorders"

oder postinfektiöse Asthenie bekannt (CARAOLI, WELIN 1945, BENJAMIN und HOYT, SHERLOCK und WALSHE, NEVZOROVA und KONKANBAEVA). Alle diese Autoren postulierten, daß die Erscheinungen der vegetativen Stigmatisierung nur bei vorhandener psychoneurotischer Anlage deutlicher würden. Die bioptischen Untersuchungen haben in diesen Fällen außer einer geringen Steatetose der Leber als Zeichen einer noch vorhandenen Dysfunktion nach durchgemachter Hepatitis (HULT) einen normalen Befund gezeigt (SHERLOCK und WALSHE, MALORY, BARKER und KAPS). Man unterschied hier einen chronischen Verlauf der Hepatitis mit noch vorhandenen klinischen Befunden, mit positiven Serumlabilitätsreaktionen, periportalen Rundzellinfiltraten und die inaktive Hepatitis ohne objektive pathologische Befunde, wo nur die erwähnten neurovegetativen Symptome das Krankheitsbild beherrschen.
In der europäischen Literatur ist dieses Syndrom von STREHLER, VOIGT, de LANGE studiert worden und bei diesen Patienten eine Galaktosetoleranzerniedrigung festgestellt worden (STREHLER). Da eine ähnliche Erniedrigung der Galaktosetoleranz auch bei Neurasthenikern festzustellen ist (WAGNER, STRAUSS, TORBELL GEILLI), wirft STREHLER die Frage nach einer zentral bedingten Leberschädigung durch nervöse-humorale Impulse auf und weist auf die Schwierigkeit einer Entscheidung hin, ob das ZNS oder die Leber primär erkrankt ist. Die Berücksichtigung der Rolle der Leber im Intermediärstoffwechsel (Wärmeproduktion und Aufrechterhaltung der Temperaturkonstanz) einerseits und die Bedeutung der Schilddrüse für alle oxydativen Vorgänge, vor allem die Koppelung ihrer Durchblutung und Hormonausschüttung mit der Wärmeregulation der Haut (DIETRICH, SCHWICK, CASTEX), andererseits könnte eine Erklärung für die Auslösung der zentralen Übererregbarkeit durch Leberparenchymschädigung insofern abgeben, als eben durch diese Veränderungen im Wärmehaushalt und in den oxydativen Zellstoffwechselvorgängen die Schilddrüse stimuliert wird. G. von BERGMANN beobachtet nach längerer Kohlehydratkarenz, also nach hungern und nach einseitigen Diätkuren wie Eiweiß-Fett-Kost der Diabetiker, die zur Glykogenverarmung der Leber führt, thyreotoxische Krankheitsbilder.

Wir stellen für diese zweite Beobachtung zwei Erklärungen zur Debatte:

Während einer Hepatitis epidemica bzw. einer Serumhepatitis kommt es bei Ausbildung eines Ikterus häufig zu einer Verlangsamung des Pulses bei gleichzeitig vermehrter Magensaftsekretion. Man deutete diese Erscheinung als vagotrope oder trophotrope Einstellung des Organismus. Als Ursache wurde von manchen Autoren die Anwesenheit von Gallensäure in Erwägung gezogen, dann aber wieder verworfen. Es wäre weithin denkbar, daß nach einer Periode der vorwiegend vagotropen bzw. trophotropen Einstellung eine solche überwiegend

sympaticotroper bzw. ergotroper Einstellung folgt. Dazu würde die Beobachtung passen, daß Menschen, die jahrelang unter einer schweren Belastung, allerdings mit gleichzeitiger Mangelernährung (Gefangenschaft, KZ), gelebt hatten und während dieser Zeit in ihrem gesamten biologischen Geschehen auf Sparsystem (= trophotrop) eingestellt gewesen waren, nach ihrer Entlassung und Rückkehr in normale Ernährungs- und Lebensverhältnisse auf Monate oder Jahre hinaus die Symptome der vegetativen Stigmatisierung und häufig einer echten Hyperthyreose bieten.

BANSI, der die Spätschäden nach Dystrophie genau studiert und beobachtet hat, ist der Meinung, daß "der Eiweißmangelkranke sich infolge der erzwungenen Vita minima in einem erhöhten vagischen (parasympathischen) Zustand befand, schon allein als sich selbst regulierende Anpassung des Organismus an den Hunger. Aus dieser Sparschaltung rutschen nun alle Probanten mehr oder weniger brüsk in einen Zustand der vegetativen Unruhe, der vegetativen Ataxie, als der Organismus durch die verbesserte Ernährungssituation, wahrscheinlich auch durch Befriedung seines seelischen Milieus wieder aufzubauen begann. Dabei trat eine ausgesprochen sympathikus betonte Grundsteinlegung in den Vordergrund, während sich andere Verhaltensweisen schließlich mehr als Ataxie bzw. Labilität des gesamten Vegetativums darstellten".

Wiederum wäre der Wechsel einer langen Periode mit überwiegender trophotropen Einstellung zu einer langen Periode der überwiegend ergotropen Einstellung das Kennzeichnende dieser pathologischen Erscheinung.

Es wäre aber auch vorstellbar, daß bei einer Erkrankung der Leber die Hormone der Schilddrüse, also das Dijodthyrosin und das Trijodthyrosin in geringerem Maße in der Leber abgebaut würden (SCAZZIGA, BERAUD und VANNOTI) und so in erhöhtem Ausmaß als Agens des Krankheitsbildes der Hyperthyreose wirksam werden könnte. Gegen diese Annahme spricht aber die Beobachtung, daß nicht jede Leberparenchymschädigung schlechthin, sondern nur die Hepatitis epidemica und die Serum-hepatitis diese Häufung hyperthyreotischer Zeichen während und nach Abschluß dieser Erkrankung aufweisen. Auch die Beobachtung, daß die trophotrope Einstellung nicht bei jeder Leberparenchymschädigung, sondern nur beim Ikterus, allerdings bei dem jeglicher Genese mit Ausnahme der gesteigerten Hämolyse, auftritt, unterstützt eher den ersten Klärungsversuch. Es war uns dabei allerdings nicht möglich, statistisch zu klären, ob die Häufung neu entstandener Hyperthyreosen während oder im unmittelbaren Anschluß an eine Hepatitis epidemica oder Serumhepatitis nur dann vorhanden ist, wenn diese Erkrankungen mit einem Ikterus einhergehen und ob auch ein Ikterus bei Cholangitis und Cholecystitis oder ein reiner, mechanisch bedingter Obstruktionsikterus die gleiche Hyperthyreosehäufung aufweist wie die Hepatitis epidemica. Der Grund für diese Undurchführbarkeit war der

Mangel an genügend geeigneten Fällen.
Als kritischer Einwand gegen die vorliegenden Untersuchungen bleibt der Hinweis darauf bestehen, daß der Begriff Hyperthyreose bzw. die Diagnose dieses Krankheitsbildes nicht scharf und klar genug zu fassen war, weil eben beweiskräftige (oder halbwegs beweiskräftige) Untersuchungen wie Grundumsatz und Radiojodtest naturgemäß in den Anamnesen nicht vorliegen konnten und auch bei unseren stationären Kranken keineswegs immer durchgeführt worden waren. Diese Unsicherheit konnte nicht vermieden werden, wird aber durch die Unbefangenheit der Untersucher wie auch durch die große Zahl der Fälle und die statistische Sicherung der Ergebnisse weitgehend wettgemacht.

Zusammenfassung:

Durch Untersuchung der Anamnese und des Verlaufes von 7005 Kranken und durch eine Gegenüberstellung von Leberparenchymkranken und anderen Kranken wie auch von Hyperthyreosen und anderen Kranken wurde festgestellt:

1) Eine Hyperthyreose in der Vorgeschichte von Menschen mit einer Leberparenchymschädigung jeglichen Schweregrades und verschiedener Genese findet sich häufiger als bei allen anderen Kranken und zwar in einem über den Zufall hinausgehenden Ausmaß.

2) In den Vorgeschichten von Hyperthyreotikern findet sich wesentlich häufiger als bei anderen Kranken eine überstandene Hepatitis epidemica sive Serumhepatitis und darüber hinaus macht sich während und im unmittelbaren Anschluß an eine Hepatitis epidemica sive Serumhepatitis weitaus öfter eine Hyperthyreose geltend als bei anderen Erkrankungen und dies alles wiederum in einem den Zufall übersteigenden statistisch gesicherten Maße.

Tabelle 4

Jahr		1a %		1b %		2 a %		2 b %		3 abc %		3 d %	
1949	M	15,6	15,4	1,3	1,9	11,8	8,0	3,5	3,4	18,8	10,8	9,1	7,7
	Fr.	15,2		2,3		4,8		3,5		3,0		6,7	
1950	M	8,3	11,9	1,7	1,6	9,0	7,8	2,9	4,4	33,3	25,4	10,7	8,9
	Fr.	14,3		1,6		7,0		5,2		20,0		7,8	
1951	M	10,7	14,0	0,7	1,3	9,5	12,2	2,9	4,4	57,2	36,9	10,2	9,3
	Fr.	17,2		1,5		14,1		5,3		17,2		8,9	
1952	M					19,5	13,5	4,2	4,6	35,0	19,9	6,4	6,5
	Fr.					11,7		4,9		12,5		6,6	
Ges. Zahl		13,3		1,59		10,6		4,2		22,2		8,2	
	M	11,9		1,25		12,2		3,4		35,6		9,2	
	Fr.	14,5		1,80		9,5		4,7		13,1		7,5	

Erläuterung siehe nächste Seite.

Ad.

1a) Zahl der Hyperthyreose in der Vorgeschichte für alle mittelschwere und schwere Leberparenchymschädigung, in Prozenten ausgedrückt.

1b) Zahl der Hyperthyreose in der Vorgeschichte für alle übrigen Krankheiten, in Prozenten ausgedrückt.

2a) Zahl der Hepatitis Epid. oder Serumhepatitis in der Vorgeschichte bei allen Hyperthyreosen, in Prozenten ausgedrückt.

2b) Zahl der Hep. Epid. oder Ser. Hepatitis in der Vorgeschichte bei allen übrigen Krankheiten, in Prozenten ausgedrückt.

3abc) Zahl der gleichzeitig mit oder im unmittelbaren Anschluß an eine mittelschwere oder schwere Leberparenchymschädigung aufgetretenen Hyperthyreosen, bezogen auf alle mittelschweren und schweren Leberparenchymschädigungen, in Prozenten ausgedrückt.

3d) Zahl der gleichzeitig mit oder im unmittelbaren Anschluß an alle übrigen Erkrankungen aufgetretenen Hyperthyreosen, bezogen auf die Gesamtzahl der übrigen Patienten, in Prozenten ausgedrückt.

Tabelle 5

Jahr		1 a	1 b	2 a	2 b	3 a	3 b	3 c	3 d	3 e	Ges. Zahl Pat.
1949	M	5	8	8	20	4	2	26	51	3	647
	Fr.	4	22	4	30	1	-	32	63	15	996
1950	M	2	11	8	16	3	5	16	64	9	637
	Fr.	5	17	8	50	3	4	28	76	24	1073
1951	M	3	5	10	18	4	12	12	63	16	717
	Fr.	5	17	21	52	4	1	24	80	43	1139
1952	M			16	27	2	5	13	31	28	732
	Fr.			12	46	2	4	42	58	49	1064
Ges. Zahl		24	80	87	259	23	33	193	486	187	7005
	M	10	24	42	81	13	24	67	209	56	2733
	Fr.	14	56	45	178	10	9	126	277	31	4272

Erläuterung siehe nächste Seite.

Ad.

1a) Wegen mittelschwerer und schwerer Leberparenchymschädigung im Krankenhaus; davon Hyperthyreose in der Vorgeschichte: Zahl.

1b) Wegen irgendwelcher anderer Erkrankungen im Krankenhaus (also nicht wegen mittelschwerer und schwerer Leberparenchymschädigung); Hyperthyreose in der Vorgeschichte: Zahl.

2a) Wegen Hyperthyreose im Krankenhaus, davon Hepatitis Epid. auf Serumhepatitis (Homol. Ser. Ikt.), Hepatitis bei gleichz. Salv. vorbeh. u. Lues, in der Vorgeschichte: Zahl.

2b) Wegen irgendwelcher anderer Erkrankungen im Krankenhaus, also nicht wegen Hyperthyreose; Hepatitis in der Vorgeschichte: Zahl.

3a) Wegen mittelschwerer und schwerer Leberparenchymschädigung im Krankenhaus mit gleichzeitiger Hyperthyreose: Zahl.

3b) Wegen Hepatitis im Krankenhaus mit Hyperthyreose im unmittelbaren Anschluß an die Hep. Epid.: Zahl.

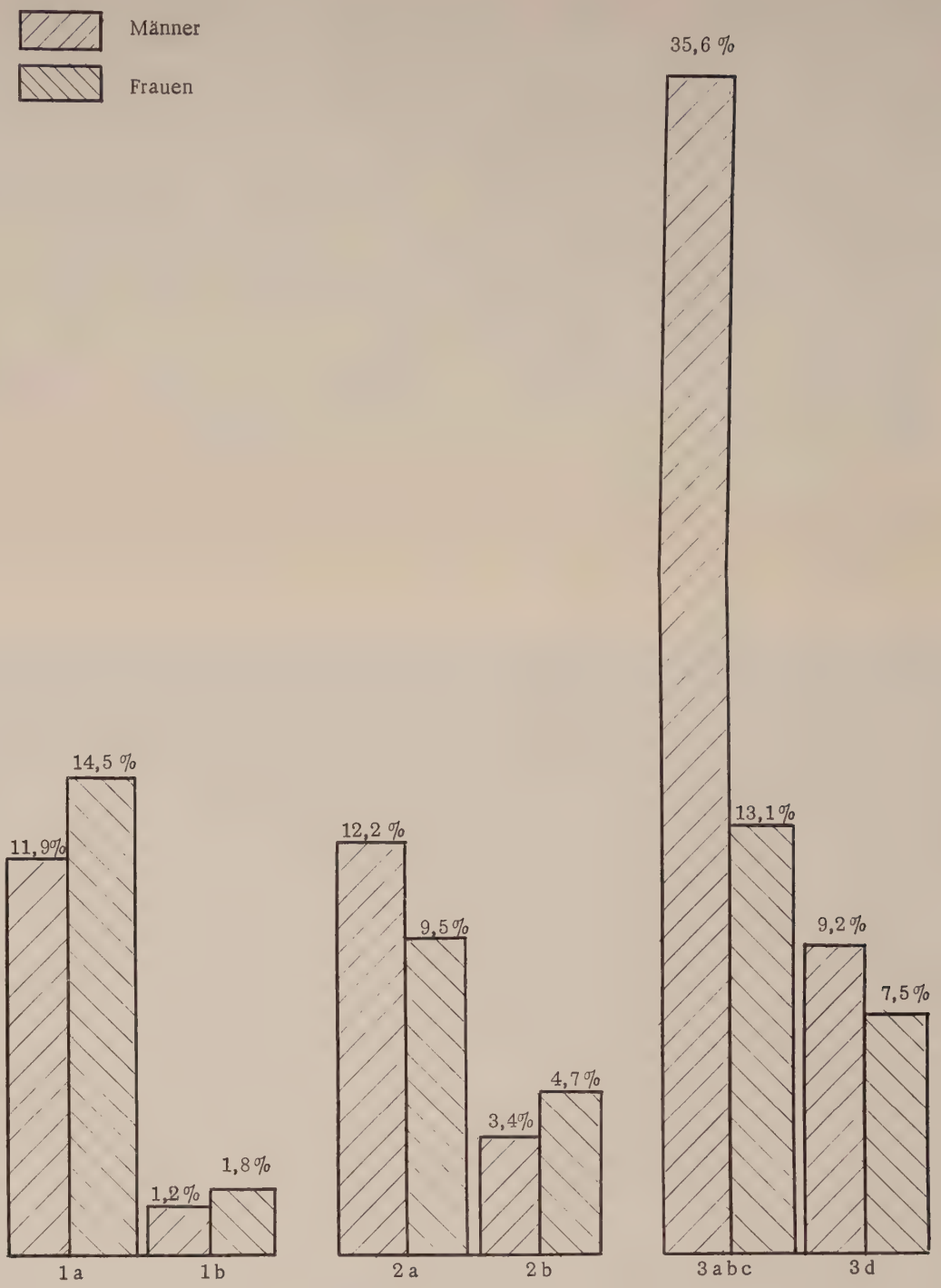
3c) Wegen mittelschwerer und schwerer Leberparenchymschädigung im Krankenhaus ohne gleichzeitige Hyperthyreose: Zahl.

3d) Wegen anderer Erkrankung im Krankenhaus (also ohne mittelschwere und schwere Leberparenchymschädigung) mit gleichzeitiger Hyperthyreose: Zahl.

3e) Hyperthyreose als selbständiges Krankheitsbild.

DIAGRAMM 1

Beziehungen Hyperthyreose bzw. vegetative Dystonie:
Mittelschwere und schwere Leberparenchymschädigung

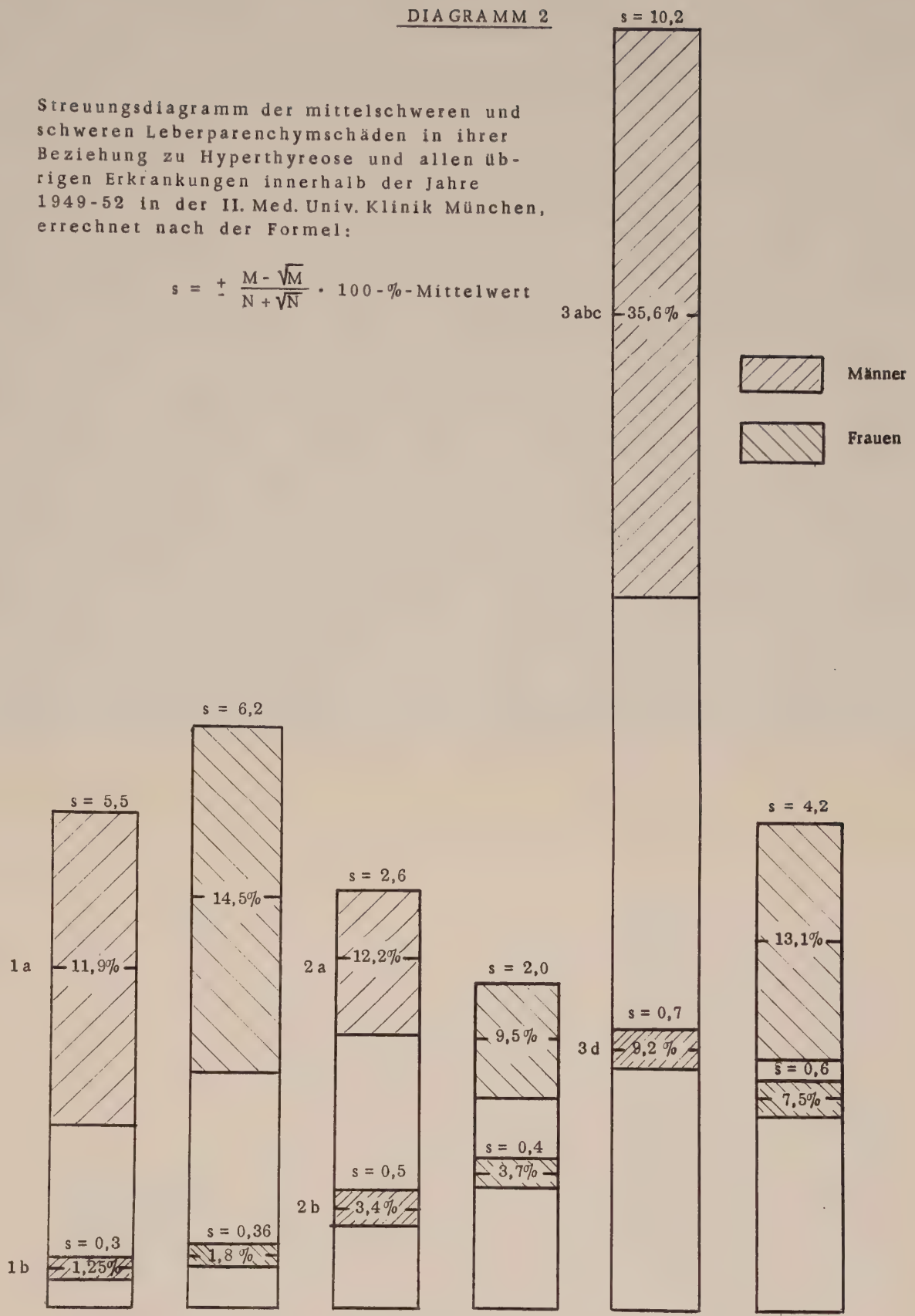


1 a = Hyperthyreose in der Vorgeschichte bei Leberparenchymschaden
1 b = Hyperthyreose in der Vorgeschichte bei allen anderen Erkrankungen
2 a = Hepatitis in der Vorgeschichte bei allen Hyperthyreosen
2 b = Hepatitis in der Vorgeschichte bei allen anderen Erkrankungen
3 abc = Leberparenchymschädigung und gleichzeitig Hyperthyreose im Anschluß
3 d = Alle übrigen Erkrankungen mit gleichzeitiger Hyperthyreose

DIAGRAMM 2

Streuungsdiagramm der mittelschweren und schweren Leberparenchymschäden in ihrer Beziehung zu Hyperthyreose und allen übrigen Erkrankungen innerhalb der Jahre 1949-52 in der II. Med. Univ. Klinik München, errechnet nach der Formel:

$$s = \pm \frac{M - \sqrt{M}}{N + \sqrt{N}} \cdot 100\text{-}\%\text{-Mittelwert}$$



1 a = Hyperthyreose in der Vorgeschichte bei Leberparenchymschaden
1 b = Hyperthyreose in der Vorgeschichte bei allen anderen Erkrankungen
2 a = Hepatitis in der Vorgeschichte bei allen Hyperthyreosen
2 b = Hepatitis in der Vorgeschichte bei allen anderen Erkrankungen
3abc= Leberparenchymschädigung und gleichzeitig Hyperthyreose im Anschluß
3 d = Alle übrigen Erkrankungen mit gleichzeitiger Hyperthyreose

Schrifttum

ASHBURN L. L., BAKER W. H., FAULKNER R. R.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 70, 624, 1949

ANNTI TELKKÄ and A. N. KUUSISTO
Acta Endocrin. Copenh. 16, 221-226, 54

H. AEBI und ABELIN
Biochem. Z. 324, 364-384, 1953

ALBERT A. et KEATING F. R. jr.
Endocrinology 51, 427, 1952

A. E. ALZUGARAY, Fr. R. VIVONE y JUAN, R. MANZUOLI
Prensa Med. Argent. 74-80, 1956

F. ARAGONA et P. BARONE
Arch. "Maragliano" Path. 8, 511-534, 1953

BANSI H. W. Mat. Med. Nordm. VIII/9, 319, 1956.

A. BASEVI u. E. DAGNINI
Arch. Path. et Clin. med. 30, 391-432, 1953.

BARKER M. H., R. B. CAPPS and F. W. ALLEN
J. Amer. med. Assoc. 129, 653, 1945.

BENJAMIN J. E. and R. C. HOYT
J. Amer. med. Assoc. 128, 319, 1945

BICKEL G. et RUTISHAUSER E.
Congfr. franc. med. Geneve, Masson, Paris, 1949

BICKEL G. und DICKER, S.
Schw. med. Wschr. 72, 411, 1942

BLUM F. et GRÜTZNER R. Z.
Physiolog. Chemie 110, 227, 1920

P. A. BASTENIE und R. le CHUISE
Rev. Internat. d' Hepatol. 2, 233-268, 1952.

G. v. BERGMANN
Funktionelle Pathologie 1936, Basedow, Thyreot. Konst.

CHAIKOFF L., GILLMANN T., ENTEMANN C., RINEHART J.F. et REICHERT F.L. J. exp. Med. 88, 1, 1948

CONSTANTINO A. Arch. Sci. Med. 89, 111, 1950

CARAOLI zit. nach de LANGEN

COHN A. et FELDMANN S.E.
Amer. J. clin. Path. 12, 27, 1942

De COURCEY Y.L. West. J. Surg., 45, 432, 1937

A. DALLA VOLTA Folia Endocrinol. 5, 243-259, 1952

DIETRICH, SCHWICK, CASTEX
zit. nach G. v. BERGMANN, Funktionelle Pathologie, 1936 (Morbus Basedow-Thyreotische Konstitution)

ELMER A.W. et LUCZYNSKY Z.
C.r. soc. Biol. (Paris) 114, 351, 1933

FARINA C. und FERARI M.
G. Clin. Med. 28, 141, 1947
Arch. d. Med. Int. 1, 362-389, 1950

FORNET B. Orvostudomanyi Közlemenyek 1942

FITTIPALDI M. Pathologica, 25, 248, 1933

FLOOD und JAMES zit. nach H. HULT

GOODWIN J. Brit. Med. Journal 64-67, 1948

GUYE P. et RUTISHAUSER E.
Ann. Anat. Path. med. chir. 17, 1, 1947

GYÖRGY P., ROSE S.C. et GOLDBLATT H.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 67, 67, 1948

GYÖRGY P. et GOLDBLATT H.
Science 102, 451, 1952

HABAN G. Beitr. path. Anat. 92, 88, 1933

HARTMANN N. Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem. 285, 1, 1950

HULT H. Verh. Ges. Verdauungskrankheiten 15, 1950

KASTERT I. Virchows Arch. path. Anat. 302, 728, 1938

KEESER E. Klin. Wschr. 5, 76-79, 1948

KELLEWAY P. E., HOFF E. et LEBLOND
Endocrinology 272, 36, 1945

A. N. KUUSISTO Ann. med. exper. et biol. fenn., 32, 260-265, 1954

KIDD D. M. et MAN E. B.
J. clin. Invest. 30, 847, 1951

LAMBERG A., GORDIN R. and GRÄSBECK R.
Nord. Med. 53, 356-358

LAMBERG A. and GRÄSBECK R. G.
Acta endocrin (Copenh.) 19, 91-100, 55

LAIGNEL L., TROISIER J. et BOUQUIEN Y.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris, 829, 1931

de LANGEN Schw. Zschr. Allg. Path. 1953, 435-448

MANDL Kongr. Zbl. f. Inn. Med. 171, 1956

MADDOCK W. G., PEDERSEN S. und COLLER F. A.
J. Amer. med. Ass. 109, 2130, 1937

MAY L. L., MOSLEY R. W., FORBES J. G.
Endocrinology 38, 147, 1946

MÜLLER R., BRAUSCH C. C., HIRSCH E. Z., BENNA R. S. et DOBYNS B. N.
J. clin. Endocr. 14, 1287, 1954

MALLORY zit. nach H. HULT

NEVZOROVA T. A. und KONKANBAEVA R. F.
Z. neuropat. i. t. d. 55, 561-565, 1955

PIPER J. et POLSEN E. Acta med. Scand. 127, 439, 1947

PROSPERI P. et CALMARI A.
Arch. "De VECCHI" Anat. pathol. 11, 251, 1948

RÖSSLE R. Handbuch der Path. Anat. Hencke-Lubarsch, Bd. 5, I, 1930
Virchow Arch. 291, 1, 1933

E.R. ROVIT, B. GERSTL and A.E. DAVIS
Arch. Int. Med. 91, 729-739, 1953

RAGINS A.B. J. Lab. clin. Med. 20, 902, 1935

ROCCAVILLA Zit. nach SCAZZIGA, Schw. Med. Wschr. 85, 471, 55.

ROMANI J.D. C.r. Soc. Biol. 146/2, 990, 1952

ROSSELI del TURCO zit. nach SCAZZIGA

SHERLOCK-SHELLA and V. WALSHE
Lancet, 477, 1946

STERNHEIMER R. Endocrinology 25, 899, 1939

SPESS-BERTSCHINGER A.
Virchow Arch. path. Anat. 312, 601, 1944

STREHLER Dtsch. Arch. Klin. Med. 193, 5, 601, 582, 755, 1948

SCAZZIGA B.R., BARBIERI L.L. et BERAUD T.
Schw. Med. Wschr. 85, 471, 1955

SCAZZIGA B.R., BERAUD T. et A. VANNOTI
Schw. Med. Wschr., 1019, 1955

TAUROGIA, BRIGGS F.N. et CHAIKOFF I.L.
J. biol. Chem. 191, 29, 1951

VOIGT Zschr. f. ges. Inn. Med. 1-12, 1952

WILLIAMS, WEINGLAS, BISSEL und PETERS 1944, LETHEAM 1945, JANDORF und
WILLIAMS 1944 zit. nach K. BECKMANN Handb. Inn. Med. III/2, 1953

WALERSTEIN und WALKER W.J.
Ann. intern. Med. 31, 904, 1949

WALNIEK H. Arch. Gewerbepath. 9, 113, 1939

WAGNER, STRAUSS, TORBELL GEILLI
zit. nach STREHLER

Herrn Priv. Doz. Dr. Ley spreche ich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Ratschläge bei der Abfassung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

Lebenslauf

Am 3. April 1922 in Bad Buzias im Rumänischen Banat geboren, besuchte ich hier bis zu meinen zehnten Lebensjahr die Volksschule.
Im Jahre 1940 legte ich am Temeschburger Gymnasium "C. D. Loga" meine Reifeprüfung ab. Mein Universitätsstudium begann ich in Bukarest und setzte es in Deutschland fort. Im Jahre 1941 immatrikulierte ich mich an der Universität Göttingen für das Studium der Medizin, wo ich auch nach 4 Semestern mein Physikum bestand.
1944 übersiedelte ich nach Wien und konnte an der dortigen Universität mein Studium bis zum Ende des Krieges unbehindert fortsetzen. Infolge materieller Schwierigkeiten, die durch die politischen Nachkriegsereignisse bedingt waren, konnte ich mein Staatsexamen erst im Jahre 1952 in München ablegen. In der Folgezeit arbeitete ich an meiner Dissertation und als Volontärassistent im "Münchner Krankenhaus rechts der Isar".